

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 499/64

A 61 43

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 02 422 A 1

①1

Offenlegungsschrift 26 02 422

②1

Aktenzeichen:

P 26 02 422.6

②2

Anmeldetag:

23. 1. 76

④3

Offenlegungstag:

28. 7. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue 6-Aminopenicillansäuren, ihre Salze und Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

⑦1

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

⑦2

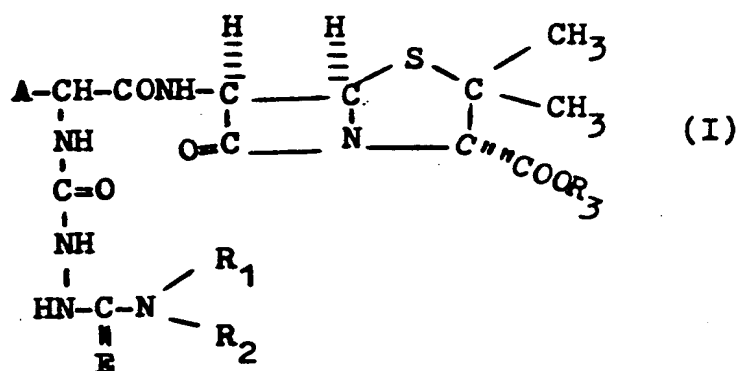
Erfinder:

Wetzel, Bernd, Dipl.-Chem. Dr.; Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr.;
7950 Biberach; Reuter, Wolfgang¹ Dipl.-Chem. Dr.,
7951 Laupertshausen; Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.,
7950 Biberach; Lechner, Uwe, Dr., 7951 Ummendorf; Goeth, Hanns, Dr.,
7950 Biberach

DT 26 02 422 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e =====

1. Neue 6-Aminopenicillansäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze und deren Derivate der allgemeinen Formel I,



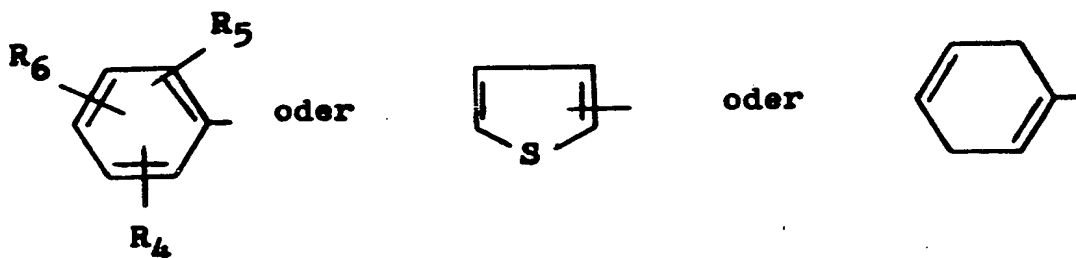
in der

R_1 ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenyl- oder Benzylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylmethylenrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, einen Furfuryl-, Pyridyl- oder Pyrimidylrest, den Carbamoylrest,

R_2 ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, wobei R_1 und R_2 auch zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, der insgesamt ein oder zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoffatom enthalten und gesättigt oder ungesättigt sein kann und bei dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine Oxogruppe oder Thiooxogruppe ersetzt sein können,

R_3 ein Wasserstoffatom, ein Alkali-, Erdalkali-, Aluminium- oder das Ammoniumion oder in Ammoniumion von Di- oder Trialkylaminen, von Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendi-amin, N-Benzyl- β -phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Äthylmorpho-
lin, N-Alkylpiperidin oder leicht abspaltbare Estergruppen wie Silylgruppen der Formeln $(R_7)_3Si-$ oder $(R_7)_2Si-$, worin R_7 einen Alkylrest, einen Aryl- oder Aralkylrest darstellt, oder R_3 einen Alkylrest, Phenylalkylrest oder Alkylreste, die mit einem oder mehreren Halogenatomen, einer Alkoxy-, Alkanoyl-, Benzoyl-, Cyano- oder einer oder zwei Carbalkoxygruppen substituiert sind, oder einen Acyloxymethylrest mit einem aliphatischen oder alicyclischen oder aromatischen oder araliphatischen oder heterocyclischen Acylrest oder Reste der Formeln $-CH-OCOR_8-$

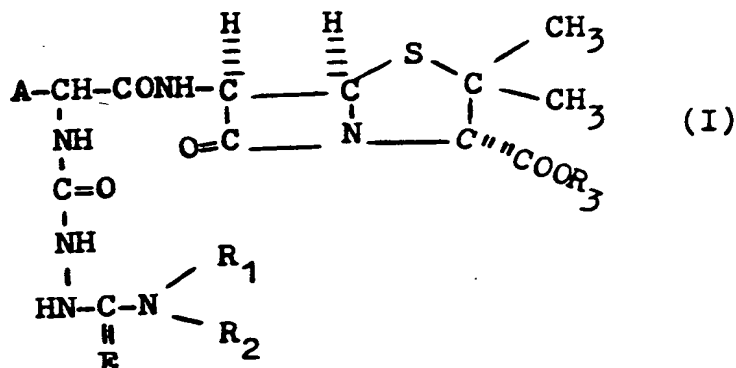
oder $-CH-X-COOR_8$, worin R_8 Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Nitro-, Dimethyl- oder Diäthylamino-, Acetamido-, Trifluormethyl-, Halogen-, Alkoxy-, Phenoxy-, Alkylthio- oder Phenylthiogruppen substituiert sein können, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder den Benzylrest, R_9 ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Äthylgruppe, wobei R_8 und R_9 außerdem zusammen einen 1,2-Phenylene bilden können, und X die Gruppen -O-, -NH- oder -S- darstellen, E die Gruppe -O- oder -S- und A eine Gruppe der Formeln



beduten, wobei in diesen Formeln R_4 , R_5 und R_6 , die gleich oder voneinander verschieden sein können, Wasserstoffatom, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Alkoxy-, Dialkylamino-

oder Alkylthiogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppen darstellen.

2. Neue 6-Aminopenicillansäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze und deren Derivate der allgemeinen Formel I,



in der

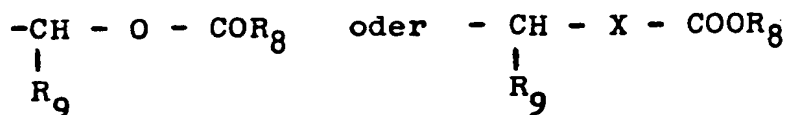
R_1 ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Allylgruppe, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylgruppe, den Phenyl- oder Benzylrest, den Furfuryl-, Pyridyl- oder Pyrimidylrest, den Carbamoylrest,

R_2 ein Wasserstoffatom oder den Methylrest,

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom die Pyrrolidiny-, Piperidiny-, Hexahydro-1-H-azepiny-, Morpholinyl-, Oxopyrazolidinyl-, Oxopyrazolidinyl-, 2-Oxoimidazolidinyl-, 3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidinyl-, 2-Oxo-tetrahydropyrimidinyl- oder 2-Thioxoimidazolidinylgruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, ein Alkali-, Erdalkali-, Aluminium- oder Ammoniumkation oder ein Ammoniumkation von Di- oder Trialkylaminen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, von Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Äthylmorpholin oder von einem N-Alkylpiperidin mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl-

rest, oder R_3 Est rgruppen der allgemein n Formeln $(R_7)_3Si$ oder $(R_7)_2Si<$, worin R_7 d n M thyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl- oder Phenylrest oder eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil darstellen, oder R_3 einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, den t-Butylrest, den Cyclohexylmethylrest, den Benzyl- oder Phenäthylrest, den β,β,β -Trichloräthyl-, Methoxymethyl-, Acetonyl-, Phenacyl-, Cyanomethyl-, Carbäthoxymethyl- oder Dicarbäthoxymethylrest, den Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Pivaloyl-, Cyclohexylacetyl-, Benzoyl-, Phenylacetyl-, Picolinyl-, Nicotinyl-, Furylacetyl- oder Thienylacetylrest oder Reste der Formeln

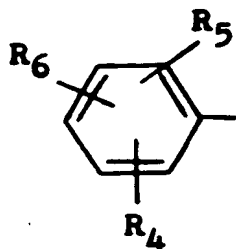


worin

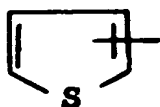
R_8 Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Nitro-, Dimethyl- oder Diäthylamino-, Acetamido-, Trifluormethyl-, Halogen-, Alkoxy-, Phenoxy-, Alkylthio- oder Phenylthiogruppen substituiert sein können, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder den Benzylrest, R_9 ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Äthylgruppe, wobei R_8 und R_9 zusammen auch einen 1,2-Phenyleneinheit bilden können, und X die Gruppen -O-, -NH- oder -S- darstellen,

E die Gruppe -O- oder -S- und

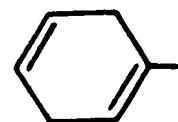
A eine Gruppe der Formeln



oder



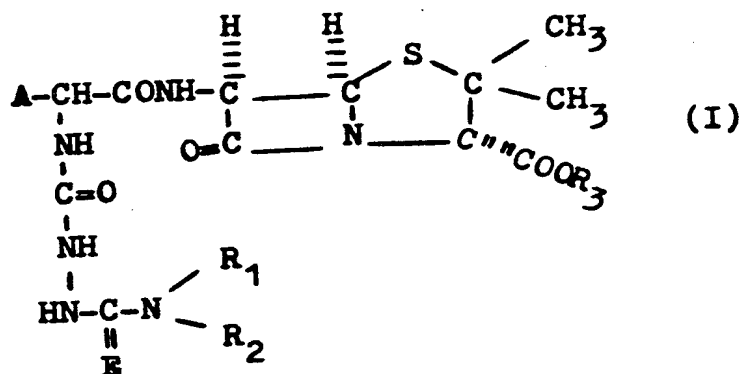
oder



bedeut n, wobei in diesen Formeln R_4 , R_5 und R_6 , die gleich oder von einander verschieden sein können, Wasserstoffatome, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylthiogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppen darstellen.

3. Neue 6-Aminopenicillansäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze und deren Derivate der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, t-Butyl-, Pentyl-, Allyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylgruppe bedeutet und die Reste R_2 , R_3 , E und A wie oben erwähnt definiert sind.
4. Neue 6-Aminopenicillansäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 die Trimethylsilylgruppe darstellt und die Reste R_1 , R_2 , E und A wie oben erwähnt definiert sind.
5. 6- β -D- α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido- β -penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
6. 6- β -D- α -(1-Phenylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido- β -penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
7. 6- β -D- α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-p-hydroxyphenylacetamido- β -penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
8. 6- β -D- α -(1-Thiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido- β -penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
9. 6- β -D- α -{1-(2-Oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido- β -penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglich n Salz .

10. 6- \bar{D} - α - { 1-(2-Thioxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl } -p-hydroxyphenylacetamido/-p-nicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
11. 6- \bar{D} - α - (1-Allophanoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido/-penicillansäure und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
12. Verfahren zur Herstellung neuer 6-Aminopenicillansäuren, ihrer pharmakologisch verträglichen Salze und ihrer Derivate der allgemeinen Formel I,



in der

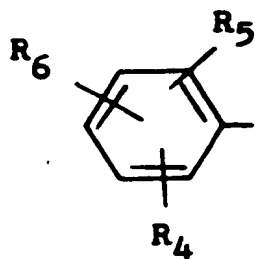
R_1 ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenyl- oder Benzylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylmethylenrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, einen Furfuryl-, Pyridyl- oder Pyrimidylrest, den Carbamoylrest,
 R_2 ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, wobei R_1 und R_2 auch zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, der insgesamt ein oder zwei Stickstoffatom und/oder ein Sauerstoffatom enthalten und gesättigt oder ungesättigt sein kann und bei dem

eine oder zwei Methylengruppen durch eine Oxogruppe oder Thioxogruppe ersetzt sein können,

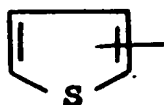
R_3 ein Wasserstoffatom, ein Alkali-, Erdalkali-, Aluminium- oder das Ammoniumion oder ein Ammoniumion von Di- oder Trialkylaminen, von Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylen-diamin, N-Benzyl- β -phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Äthyl-morpholin, N-Alkylpiperidin oder leicht abspaltbare Estergruppen wie Silylgruppen der Formeln $(R_7)_3Si-$ oder $(R_7)_2Si<$, worin R_7 einen Alkylrest, einen Aryl- oder Aralkylrest darstellt, oder R_3 einen Alkylrest, Phenylalkylrest oder Alkylreste, die mit einem oder mehreren Halogenatomen, einer Alkoxy-, Alkanoyl-, Benzoyl-, Cyano- oder einer oder zwei Carbalkoxygruppen substituiert sind, oder einen Acyloxymethylrest mit einem aliphatischen oder alicyclischen oder aromatischen oder araliphatischen oder heterocyclischen Acylrest oder Reste der Formeln $-CH-OCO-R_8$ oder $-CH-X-COOR_8$, worin R_8 Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Nitro-, Dimethyl- oder Diäthylamino-, Acetamido-, Trifluormethyl-, Halogen-, Alkoxy-, Phenoxy-, Alkylthio- oder Phenylthiogruppen substituiert sein können, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl-anteil oder den Benzylrest, R_9 ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Äthylgruppe, wobei R_8 und R_9 außerdem zusammen einen 1,2-Phenylenrest bilden können, und X die Gruppen -O-, -NH- oder -S- darstellen,

E die Gruppe -O- oder -S- und

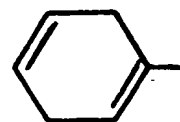
A eine Gruppe der Formeln



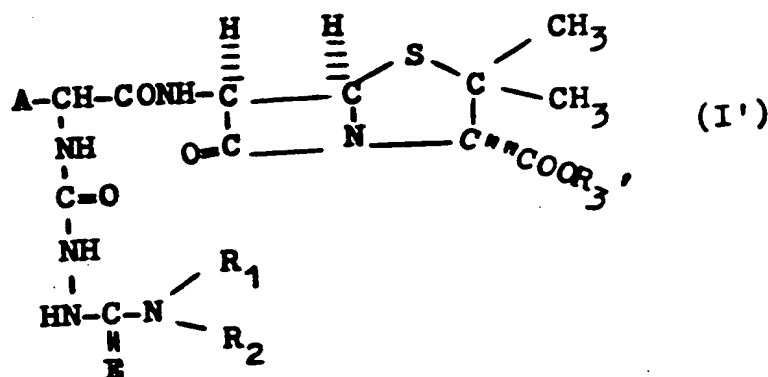
oder



oder

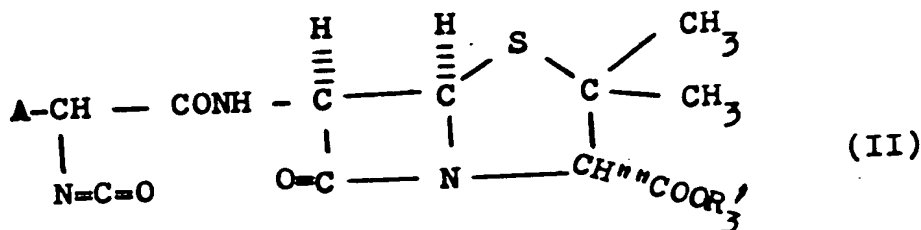


b d uten, wob i in di sen Formeln R_4 , R_5 und R_6 , di gleich oder von inander v rschied n sein können, Wasserstoffatom, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylthiogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppen darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 1-Carbamoyl-semicarbazido-acetamidopenicillansäurederivaten der allgemeinen Formel I',



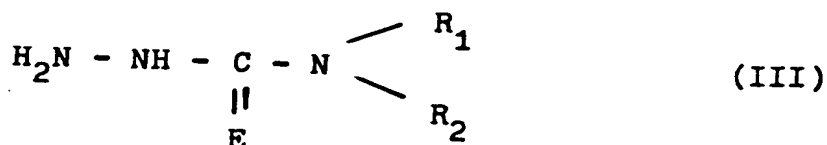
in der

R_1 , R_2 , E und A wie oben definiert sind und R_3' die oben für R_3 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzt, α' -Isocyanato-acetamido-penicillansäurederivate der allgemeinen Formel II,



in der

A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Semicarbaziden der allgemeinen Formel III,



in welcher R_1 und R_2 wie oben definiert sind, in einem indifferenten, trockenen, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -60° und $+40^\circ\text{C}$ umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend die so hergestellten 1-Carbamoylsemicarbazido-acetamidopenicillansäureester der allgemeinen Formel I, in der R_3 die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms, eines Metall- oder substituierten oder unsubstituierten Ammoniumkations innehat, durch Hydrierung oder Substitution oder enzymatische Hydrolyse in die 1-Carbamoylsemicarbazido-acetamidopenicillansäuren der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet, überführt und gewünschtenfalls aus so hergestellten Säuren der allgemeinen Formel I ihre Ester oder ihre Alkali-, Erdalkali-Aluminium- oder Ammoniumsalze bei Temperaturen unter 0°C hergestellt werden.

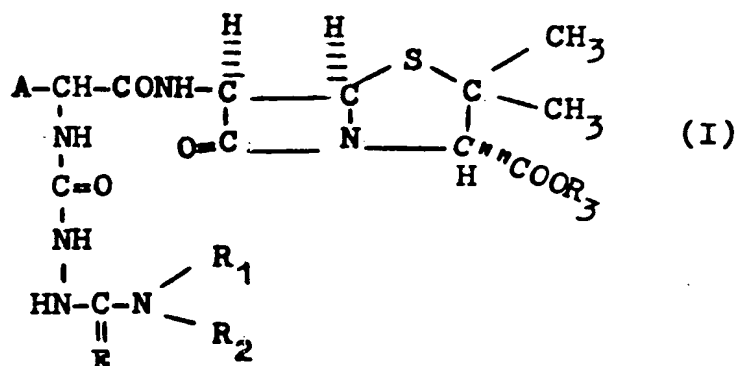
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als indifferente, trockene Lösungsmittel Benzol, Toluol, Äther, Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid oder Gemische hiervon verwendet werden.
14. Verfahren gemäß Anspruch 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter einem inerten Schutzgas durchgeführt wird.

15. Verfahren gemäß Anspruch 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß zur Überführung in die freie Säure der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Silylester der allgemeinen Formel I, in der R_3 eine Silylgruppe darstellt, mit einer äquimolaren Menge eines Alkohols oder mit feuchter Luft hydrolysiert wird.
16. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel I neben den üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen.

Dr. Bu. / Kp.

Neue 6-Aminopenicillansäuren, ihre Salze und Derivate
und Verfahren zu ihrer Herstellung und diese
enthaltende Arzneimittel

Die neuen 6-Aminopenicillansäuren, ihre Salze und Derivate besitzen die allgemeine Formel I,



in der

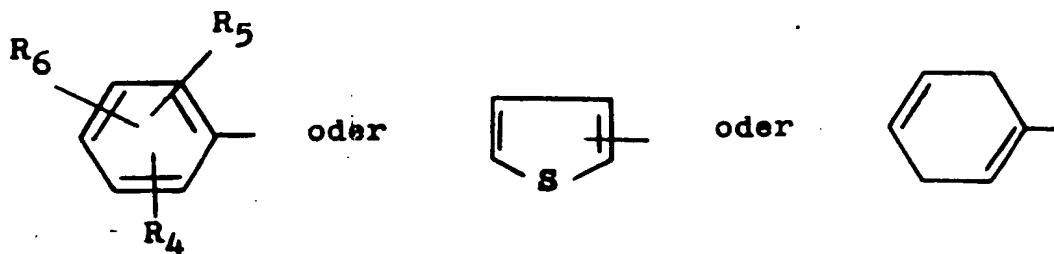
R_1 ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenyl- oder Benzylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylmethylenrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, einen Furfuryl, Pyridyl oder Pyrimidylrest den Carbamoylrest und R_2 ein Wasserstoffatom oder den Methylrest bedeutet.

R_1 und R_2 können auch zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, der insgesamt ein oder zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoffatom enthalten und gesättigt oder ungesättigt sein kann und bei dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine Oxogruppe oder Thioxogruppe ersetzt sein können, beispielsweise die Pyrrolidinyll-, Piperidinyll-, Hexahydro-1-H-azepinyll-, Morpholinyl-, Oxopyrazolidyl-, Oxopyrazolidinyll-, 2-Oxoimidazolidinyll-, 3-Methylsulfonyl-2-oxoimidazolidinyll- oder 2-Oxotetrahydropyrimidinyll- oder die 2-Thioxoimidazolidinyllgruppe.

R_3 ist ein Wasserstoffatom, ein Alkali-, Erdalkali-, Aluminium- oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Ammoniumkation oder ein zum Beispiel durch Hydrolyse, Hydrierung oder Substitution mit basischen oder nukleophilen Mitteln leicht abspaltbarer Esterrest bzw. ein zur Verbesserung der Absorptionseigenschaften von Penicillansäurederivaten bei Säugetieren geeigneter Esterrest; des weiteren bedeutet

E die Gruppe -O- oder -S- und

A eine Gruppe der Formeln



worin R_4 , R_5 und R_6 , die gleich oder voneinander verschieden sein können, Wasserstoffatome, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylthiogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppen bedeuten können.

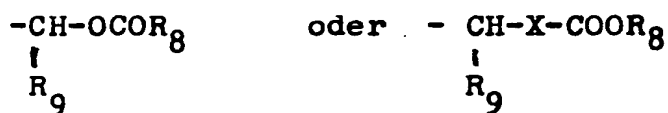
Für die Bedeutungen eines gesättigten oder ungesättigten, verzweigten, unverzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffs für R_1 kommen beispielsweise die folgenden in Betracht: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl, Pentyl, Allyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl.

R_3 bedeutet insbesondere ein Wasserstoffatom, ein Natrium-, Kalium- oder Ammoniumion, ein Äquivalent eines Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumions oder ein Ammoniumion von Di- oder Tri-Niedrigalkylaminen, wie Dimethyl-, Trimethyl-, Diäthyl-, Triäthylamin, von Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Benzyl- β -phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Äthylmorpholin, N-Alkylpiperidin mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest oder geeignete, leicht abspaltbare Estergruppen wie zum Beispiel

1. verschiedene Silylgruppen, insbesondere solche der allgemeinen Formeln $(R_7)_3\text{Si-}$ oder $(R_7)_2\text{Si-}$, worin R_7 einen an sich beliebigen Kohlenwasserstoffrest darstellen kann, beispielsweise einen Alkylrest wie den Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentylrest, einen Arylrest wie die Phenylgruppe oder einen Aralkylrest wie eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil, insbesondere aber die Trimethylsilylgruppe,
2. Alkylreste, vorzugsweise der t-Butyl- oder Cyclohexylmethylrest, Phenylalkylreste, beispielsweise der Benzyl- oder Phenylrest, Alkylreste, die mit einem oder mehreren Halogenatomen, einer Alkoxy-, Alkanoyl-, Benzoyl-, Cyano- oder einer oder zwei Carbalkoxygruppen substituiert sind, beispielsweise die β,β,β -Trichloräthyl-, Methoxymethyl-, Acetonyl-, Phenacyl-, Cyanomethyl-, Carbäthoxymethyl- oder Dicarbäthoxymethylgruppe;

3. Acyloxymethyl ist, bei welchen der Acylteil einen aliphatischen, alicyclischen, aromatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Acylrest wie beispielsweise den Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Pivaloyl-, Cyclohexylacetyl-, Benzoyl-, Phenylacetyl-, Picolinyl-, Nicotinyl-, Furylacetyl- oder Thienylacetylrest darstellt,

4. Reste der folgenden Formeln:



worin R_8 Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Nitro-, Dimethyl- oder Diäthylamino-, Acetamido-, Trifluormethyl-, Halogen-, Alkoxy-, Phenoxy-, Alkylthio- oder Phenylthiogruppen substituiert sein können, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder den Benzylrest und R_9 ein Wasserstoffatom, die Methyl- oder Äthylgruppe und X die Gruppen -O-, -NH- oder -S- bedeuten;

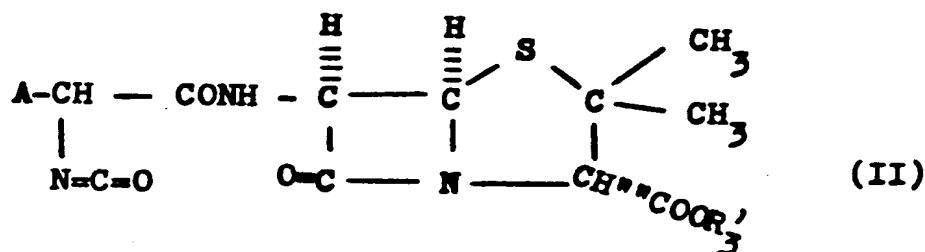
R_8 und R_9 können außerdem auch zu einem 1,2-Phenylenrest zusammengefaßt sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können bezüglich des Chiralitätszentrums am α -C-Atom der Acetamidogruppierung in den beiden möglichen R- und S-Konfigurationen und als Gemische der daraus resultierenden Diastereomeren vorliegen.

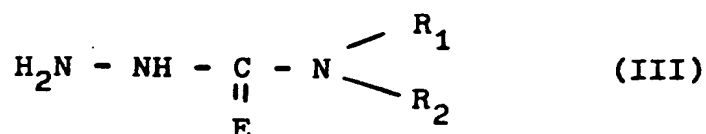
Soll eine bestimmte Verteilung im Körper erreicht werden, so werden die weniger leicht hydrolysierbaren Ester zur Anwendung gebracht. Ansonsten verwendet man die freien Säuren, ihre Salze oder, für bestimmte Zwecke, ihre leicht hydrolysierbaren Ester, die im Körper chemisch bzw. enzymatisch zu den entsprechenden freien Säuren hydrolysiert werden. Es hat sich beispielsweise gezeigt, daß die Acyloxyalkylster der Formel I nach oraler Verabreichung wirksamer absorbiert werden als die entsprechenden freien Säuren.

wobei diese Ester anschliessend von Enzymen im Blut und in den Geweben zu den freien Säuren hydrolysiert werden; letztere besitzen im allgemeinen eine höhere antimikrobielle Aktivität als die Ester.

Die 1-Carbamoylsemicarbazido-acetamidopenicillansäureester der allgemeinen Formel I, in der R_3' die oben angegebenen Bedeutungen von R_3 mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzt, lassen sich durch Umsetzung von α -Isocyanato-acetamido-penicillansäuren-Derivaten der allgemeinen Formel II,



mit Semicarbaziden der allgemeinen Formel III,



in welchen R_1 , R_2 , A und E wie oben definiert sind und R_3' die Bedeutungen von R_3 mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzen, darstellen.

Die Herstellung der 1-Carbamoylsemicarbazido-acetamidopenicillansäureester der allgemeinen Formel I erfolgt vorzugsweise in einem indifferenten und trockenen, polaren oder unpolaren, aprotischen organischen Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Benzol, Toluol, Äther, Methylenchlorid oder Acetonitril, aber auch Gemische solcher oder ähnlicher Lösungsmittel. Sollten die Semicarbazide der allgemeinen Formel III in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich sein, so sind beispielsweise absolutes

Dimethylformamid oder diesem verwandte Lösungsmittel in Betracht zu ziehen. Die Verwendung solcher Lösungsmittel bringt im Falle einiger Ester, wie zum Beispiel des Pivaloyloxymethylesters, noch einen weiteren Vorteil mit sich, nämlich den einer vereinfachten Aufarbeitung, die dadurch geschieht, daß man das Reaktionsgemisch nach beendeter Umsetzung in Eiswasser gießt und den darin schwerlöslichen Ester der allgemeinen Formel I absaugt.

Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen -60° und $+40^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, bevorzugt jedoch zwischen -40° und 0°C . Die Reaktionstemperatur hängt von der Reaktivität des Semicarbazids der allgemeinen Formel III ab. Da die Isocyanate der allgemeinen Formel II dazu neigen, sich in gelöstem Zustand umzulagern bzw. zu zersetzen, ist die Einhaltung der oben genannten Bedingungen erforderlich; im allgemeinen verläuft jedoch die Acylierung von Semicarbaziden der Formel III mit Isocyanaten der Formel II sehr rasch.

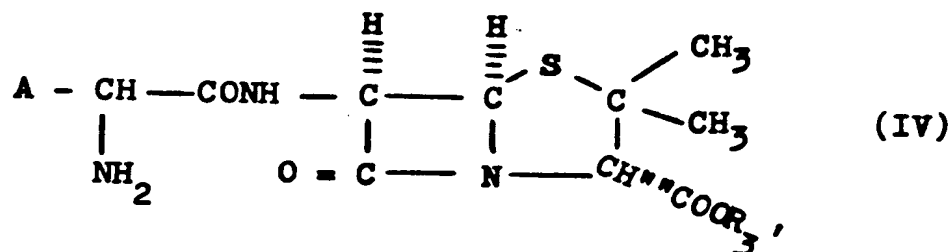
Zum Schutz des empfindlichen Isocyanats, insbesondere aber, falls vorhanden, von dessen empfindlichen Esterschutzgruppen wie z.B. der Silylgruppe, vor Luftfeuchtigkeit führt man die Umsetzung vorteilhafterweise unter einem inerten Schutzgas wie zum Beispiel Stickstoff oder Argon aus.

Die 1-Carbamoylsemicarbazido-acetamidopenicillansäuren der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet, können aus ihren Estern der allgemeinen Formel I, in der R_3 die übrigen, oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Metall- oder substituierten oder unsubstituierten Ammoniumkations innehat, durch Hydrierung, Substitution oder enzymatische Hydrolyse hergestellt werden. Zur Überführung in die freien Säuren eignen sich besonders gut die Silylester der allgemeinen Formel I, insbesondere die Trimethylsilylester, die sich leicht durch Zugabe äquimolarer Mengen eines Alkohols, z.B. von n-Butanol, bzw. durch Einleiten von feuchter Luft hydrolysieren lassen. Selbstverständlich können alle Ester, die für R_3 leicht entfernbare organische Schutzgruppen besitzen, für die Überführung in die freien Säuren verwendet werden.

die werden. Die freie Säure kann anschließend gewünschtenfalls nach üblichen Veresterungsmethoden in andere Ester überführt werden.

Die freien Säuren der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls auch in ihre Alkali-, Erdalkali-, Aluminium- oder Ammoniumsalze überführt werden. Bevorzugte Ammoniumsalze sind die des Ammoniaks, von Methylamin, Dimethylamin, Äthylamin, Diäthylamin, Trimethylamin, Triäthylamin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendi-amin, N-Methyl- oder N-Äthylmorpholin, oder von N-Alkylpiperidinen. Die Herstellung erfolgt vorzugsweise unter Verwendung verdünnter, äquivalente Mengen der Basen enthaltender Lösungen, in dem diese mit Lösungen der Säuren bei Temperaturen unter 0°C unter Rühren zusammengegeben werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich durch Umsetzung eines α -Amino-acetamido-penicillansäureesters der allgemeinen Formel IV,



in der

A und R₃' wie oben definiert sind, mit Phosgen in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels herstellen. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer organischen tertiären Base bei Temperaturen zwischen -20° und -60°C. Als Lösungsmittel dienen beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Xylol, Benzol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Äther wie Diäthyläther, als Basen beispielsweise Triäthylamin, Chinolin, Diisopropyläthylamin, Pyridin oder Alkylpyridine, wobei die gebildeten Hydrochloride durch Filtration abgetrennt werden (vgl. auch DBP..... /deutsche Patentanmeldung P.....

des gleichen Tages, Case 5/6697).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt (vgl. Flynn: Cephalosporins and Penicillins, Academic Press N.Y., Seite 78 ff.; J. Med. Chem. 14, (1971), Seite 117; Acta Chem. Scand. 19, (1965), S. 281; Deutsche Patentschrift Nr. 1 156 078, US-Patentschriften Nr. 3 342 677, 3 157 640, 3 140 282, 3 144 445, 2 985 648, südafrikanische Patentschrift Nr. 68/P 290, belgische Patentschrift Nr. 737 451 sowie J. Chem. Soc. (C) 1971, Seite 1920).

Die Herstellung der 4-substituierten Semicarbazide der allgemeinen Formel III ist literaturbekannt, sie sind beispielsweise durch Acylierung von Hydrazin mit Isocyanaten, substituierten Carbamoylchloriden oder Dithiourethanen bequem zugänglich; ferner lassen sie sich durch Umsetzung von Acetonsemicarbazon mit Aminen gewinnen (vgl. Houben-Weyl 8, Seiten 167 und ff (1952), Methodicum Chemicum 6, Seiten 689 und 764).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sie sind insbesondere wirksam gegen grampositive und gramnegative Bakterien und zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit bzw. eine geringe Toxizität aus.

Die Untersuchungen auf die antibakterielle Wirksamkeit wurden nach dem Agar-Diffusionstest und nach dem Reihenverdünnungstest in Anlehnung an die von P. Klein in "Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis", Springer-Verlag, 1957, Seiten 53 bis 76 und 87 bis 109, beschriebene Methodik durchgeführt.

Besonders gut antibakteriell noch in Konzentration von 0,01 bis 0,5 $\mu\text{g/ml}$ gegen Staphylococcus aureus und Streptococcus Aronson und in Konzentration von $< 10 \mu\text{g/ml}$ gegen Escherichia Coli wirken beispielsweise folgende Substanzen:

6- \bar{D} - α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-p-hydroxyphenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -(1-Thiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -{1-(2-Thioxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-p-hydroxyphenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -(1-Allophanoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure

6- \bar{D} - α -(1-Phenylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -p nicillansäure.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pharmazeutische Mittel zu schaffen, die bei der Behandlung infektiöser Krankheiten beim Menschen sowie bei Tieren wertvoll sind.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten diesbezüglich als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen der Formel I und nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze davon (die letzteren im Falle R_3 = Wasserstoff), zusammen mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln.

In diesen Mitteln kann das Verhältnis des therapeutisch aktiven Materials zur Trägersubstanz zwischen 1 und 95 Gew.-% variieren. Die Mittel können in verschiedene pharmazeutisch Verabreichungsformen eingearbeitet sein, beispielsweise in Tabletten, Pillen,

Dragées, Suppositorien, Kapseln, Retard-Tabletten, Suspensionen, Injektionsformulierungen und dergleichen, die die Verbindungen der Formel I oder ihre nicht-toxischen Salze, gemischt mit Trägern und/oder Verdünnungsmitteln enthalten.

Die freien Säuren der Formel I als solche oder in Form ihrer Salz in gepufferten Lösungen, werden im allgemeinen parenteral verabreicht, wogegen die leicht hydrolysierbaren Ester gemäß Formel I nicht parenteral, sondern bevorzugt oral oder in anderer geeigneter Weise verabreicht werden.

Wie oben ausgeführt, können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze in pharmazeutische Formulierungen einschließlich Suspensionen und nicht wäßrigen Salben und Cremes eingearbeitet werden. Eine pharmazeutische Formulierung zur oralen Behandlung kann in Form einer Suspension einer Verbindung der Formel I als solche oder in Form eines mäßig löslichen Salzes mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure vorliegen, wobei die Formulierung 20 bis 100 mg/ml eines nicht-wäßrigen Trägers enthält. Eine pharmazeutische Formulierung zur örtlichen Behandlung kann in Form einer nicht-wäßrigen Salbe oder Creme vorliegen, die eine Verbindung der Formel I in einer Menge von 1/2 bis 10 g/100 g Formulierung enthält.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung liegt in der Wahl der Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei die Dosis in der Weise verabreicht werden kann, daß die gewünschte Aktivität ohne gleichzeitige Nebeneffekte erreicht wird. Bei der Humantherapie werden die Verbindungen und ihre Salze vorteilhaft in Dosierungseinheiten, die nicht weniger als 50 mg und bis zu 1 000 mg, bevorzugter 250 bis 750 mg, bezogen auf die Verbindung der Formel I (an Erwachsene) enthalten, verabreicht.

Unter dem Begriff "Dosierungseinheit" wird eine Einheit verstanden, d.h. eine Einzeldosis, die einem Patienten verabreicht werden kann und die leicht gehandhabt und verpackt werden kann, wobei sie in physikalisch stabiler Einheit bleibt, die ent-

weder das aktiv Material als solches oder eine Mischung davon mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern umfaßt.

In Form einer Dosierungseinheit kann die Verbindung ein oder mehrmals täglich mit geeigneten Intervallen, jedoch stets in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und in Übereinstimmung mit der Verschreibung durch den Behandelnden verabreicht werden.

So ist eine tägliche Dosis vorzugsweise eine Menge von 1 bis 3 g einer Verbindung der Formel I.

Wenn das Mittel injiziert werden soll, kann eine verschlossene Ampulle, ein Glas oder ein ähnlicher Behälter vorgesehen sein, der eine parenteral verträgliche wäßrige oder ölige injizierbare Lösung oder Dispersion des aktiven Materials als Dosierungseinheit enthält.

Die parenteralen Präparationen sind insbesondere wertvoll bei der Behandlung unter Bedingungen, bei denen ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung wünschenswert ist. Bei kontinuierlicher Therapie von Patienten, die an infektiösen Erkrankungen leiden, können Tabletten oder Kapseln die geeignete Form der pharmazeutischen Formulierung aufgrund der bei oraler Verabreichung des Mittels hervorgerufenen prolongierten Wirkung sein, insbesondere in Form von Retard-Tabletten.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 16-/D- α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido/-penicillansäurepivaloyloxymethylester

2,2 g 6-/D- α -Isocyanato-phenylacetamido/-penicillansäure-pivaloyloxymethylester (4,5 mMol) werden in 10 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird auf -10°C abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 340 mg Semicarbazid (4,5 mMol) in 30 ml absolutem Dimethylformamid getropft. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend engt man am Rotationsverdampfer an der Ölpumpe auf ca. 15 ml ein und gießt die Lösung in 100 ml Eiswasser. Das ausgefallene farblose Festprodukt wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser und anschließend kurz mit kaltem Petroläther gewaschen. Zur Reinigung chromatographiert man über eine Silicagelsäule (Methylenchlorid/Methanol 7:1). Man erhält 1070 mg analysenreines Produkt mit einem Rf-Wert von 0,1 (Silicagel, Eluens: Methylenchlorid/Methanol 10:1).



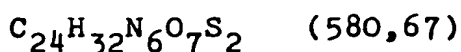
Ber.: C 51,05 H 5,71 N 14,89

Gef.: 50,64 5,86 14,44

Ausgehend von 6-/D- α -Isocyanato-phenylacetamido/-penicillansäurepivaloyloxymethylester wurden analog Beispiel 1 folgende Verbindungen synthetisiert:

6-/D- α -(1-Thiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido/-penicillansäurepivaloyloxymethylester

durch Umsetzung mit Thiosemicarbazid, R_f auf Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 10:1) 0,35



Ber.: C 49,64 H 5,55 N 14,47 S 11,54

Gef.: 49,20 5,51 14,00 11,89

2602422

- 13 -
- 23 -

6- \bar{D} - α -(1-Methylcarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido \bar{o} -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Durch Umsetzung mit 4-Methylsemicarbazid, R_f auf Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 10 : 1) : 0,25

$C_{25}H_{34}N_6O_8S$ (578,66)

Ber.:	C	51,89	H	5,92	N	14,52
Gef.:		51,49		6,22		14,42

6- \bar{D} - α -(1-Methylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido \bar{o} -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Durch Umsetzung mit 4-Methylthiosemicarbazid, R_f auf Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 10:1) : 0,55

$C_{25}H_{34}N_6O_7S_2$ (594,72)

Ber.:	C	50,49	H	5,76	N	14,12
Gef.:		50,54		5,61		13,97

6- \bar{D} - α -(1-Allylcarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido \bar{o} -penicillansäure-pivaloyloxymethylester

Mit 4-Allylsemicarbazid

$C_{27}H_{36}N_6O_8S$ (604,65)

Ber.:	C	53,63	H	6,00	N	13,90
Gef.:		53,83		6,12		14,21

6- \bar{D} - α -(1-Phenylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido \bar{o} -penicillansäure-pivaloyloxymethylester

Mit 4-Phenylthiosemicarbazid, R_f auf Silikagel (Essigester): 0,4.

$C_{30}H_{36}N_6O_7S$ (656,80)

Ber.:	C	54,85	H	5,52	N	12,73
Gef.:		54,30		5,69		13,40

709830/1006

- 24 -
- 24 -

6- \overline{D} - α -(1-Benzylcarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\overline{7}$ -penicillansäure-pivaloyloxymethylester

Mit 4-Benzylsemicarbazid, R_f auf Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 10 : 1) 0,4

$C_{31}H_{38}N_6O_8S$ (654,76)

Ber.: C 56,87 H 5,85 N 12,84

Gef.: 56,90 6,00 12,65

6- \overline{D} - α -(1-Benzylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\overline{7}$ -penicillansäure-pivaloyloxymethylester

Mit 4-Benzylthiosemicarbazid, R_f auf Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 10:1) : 0,65.

$C_{31}H_{38}N_6O_7S_2$ (670,83)

Ber.: C 55,50 H 5,71 N 12,53 S 9,56

Gef.: 55,84 5,67 12,23 9,26

6- \overline{D} - α -{1-(N-Methyl-N-Furfuryl)-carbamoyl-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\overline{7}$ -penicillansäure-pivaloyloxymethylester

Mit 4-Methyl-4-furfurylsemicarbazid

$C_{30}H_{38}N_6O_9S$ (658,75)

Ber.: C 54,70 H 5,81 N 12,76

Gef.: 54,41 5,82 12,66

6- \overline{D} - α -{1-(2-Pyridylcarbamoyl)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\overline{7}$ -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit 4-(2-Pyridyl)-semicarbazid.

$C_{29}H_{35}N_7O_8S$ (641,72)

Ber.: C 54,28 H 5,50 N 15,36 S 5,00

Gef.: 54,01 5,66 15,03 5,21

-25-

6- \bar{D} - α -{1-(5-Oxo-2-thiocarbonylpyrazolino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit 5-Oxo-pyrazolin-2-yl-thiocarbohydrazid.

$C_{27}H_{33}N_7O_8S_2$ (647,99)

Ber.:	C	50,05	H	5,13	N	15,13	S	9,99
Gef.:		49,82		5,08		15,37		10,40

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-carbohydrazid.

$C_{27}H_{35}N_7O_9S$ (633,70)

Ber.:	C	51,18	H	5,57	N	15,47
G f.:		51,44		5,57		15,19

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-thiocarbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-thiocarbohydrazid.

$C_{27}H_{35}N_7O_8S_2$ (649,76)

Ber.:	C	49,91	H	5,43	N	15,09	S	9,87
Gef.:		49,84		5,61		14,97		9,99

6- \bar{D} - α -{1-(3-Methylsulfonyl-2-oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäurepivaloyloxy-methylester

Mit 3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl-carbohydrazid.

$C_{28}H_{37}N_7O_{11}S_2$ (711,78)

Ber.:	C	47,25	H	5,24	N	13,78
G f.:		47,49		5,30		13,66

6- \bar{D} - α -(1-Allophanoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido- \bar{D} -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit 1-Aminobiuret, dargestellt nach US-Patent 3 308 156 (1967).

$C_{25}H_{33}N_7O_9S$ (607,66)

Ber.: C 49,41 H 5,47 N 16,14

Gef.: 49,10 5,44 16,26

6- \bar{D} - α -{1-(1-Carbonylhexahydroazepino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido- \bar{D} -penicillansäurepivaloyloxymethylester

Mit Hexahydroazepin-1-yl-carbohydrazid.

$C_{30}H_{42}N_6O_8S$ (646,44)

Ber.: C 55,74 H 6,55 N 13,00 S 4,96

55,48 6,52 13,24 5,13

Beispiel 2

6- \bar{D} - α -(1-Phenylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido- \bar{D} -penicillansäure-Natriumsalz

2,25 g 6- \bar{D} - α -Isocyanato-phenylacetamido- \bar{D} -penicillansäure-trimethylsilylester (5 mMol) werden bei $-20^{\circ}C$ in 30 ml absolutem Methylenchlorid vorgelegt. Man tropft bei dieser Temperatur eine Lösung von 850 mg 4-Phenylthiosemicarbazid (5 mMol) in 30 ml absolutem Methylenchlorid langsam zu. Nach 2 Stunden wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend noch 2 weitere Stunden gerührt. Das Gemisch wird zur Hydrolyse des Silylesters mit Butanol versetzt. Anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Das zurückbleibende feste Produkt wird in Wasser aufgenommen und der pH-Wert auf 7,5 eingestellt. Die wässrige Phase wird bei diesem pH-Wert zweimal mit Essigstärke ausgeschüttelt. Anschließend wird die wässrige Phase auf pH 2,5 gebracht und unter Kühlung mit Essigsäureäthylster ausgeschüttelt.

geschüttelt. Der Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf etwa 10 ml eingeeengt. Durch Zusatz einer Natrium-2-Äthyl-hexanoat-Lösung in Methanol/Äther wird das Natriumsalz des Penicillins ausgefällt. Man dekantiert von dem öligen Niederschlag ab, löst wieder in wenig Methanol und fällt das Natriumsalz als farbloses Pulver aus. Es wird abgesaugt, mit Äther gut gewaschen und im Exsiccator über Paraffin getrocknet.

Ausbeute: 1,37 g.

Die Verbindung enthält auch nach dem Trocknen noch wechselnde Mengen an Lösungsmitteln.

NMR-Signale bei ppm = 1,4 - 1,7 (d, 6H); 4,3 (s, 1H);
5,3 - 5,6 (m, 2H); 5,35 (s, 1H),
7,2 - 7,5 (m, 10H).

Beispiel 3

6- \bar{D} - α -(1-Carbamoyl-semicarbazido-4-yl)-p-hydroxyphenylacetamido \bar{D} -penicillansäure-Natriumsalz

2,7 g (5 mMol) 6- \bar{D} - α -Isocyanato-p-trimethylsilyloxy-phenylacetamido \bar{D} -penicillansäure-trimethylsilylester werden bei -20°C in 40 ml absolutem Dimethylformamid vorgelegt. Bei -20°C werden unter Stickstoff 375 mg Semicarbazid, (5 mMol), gelöst in 20 ml Dimethylformamid, zugetropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff reagieren. Die Lösung wird auf etwa 10 ml eingeeengt und anschließend in 100 ml Eiswasser gegossen. Der pH-Wert wird auf 7 gestellt und zweimal mit Essigster extrahiert. Danach wird die wäßrige Phase auf pH 2,5 gebracht und unter Kühlen mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter Beispiel 2 beschrieben.

Ausbeute: 1,14 g

NMR-Signale bei ppm: 1,3 - 1,6 (d, 6H); 4,2 (s, 1H);
5,4 - 5,6 (m, 3H); 5,4 (s, 1H); 7,3 - 7,6
(AB, 4H)

Analog den Beispielen 2 und 3 wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

6- β -D-(1-Thiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido-7-penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Beispiels 2 und Thiosemicarbazid in Dimethylformamid, farbloses Pulver.

NMR (ppm) 1,4 - 1,7 (d, 6H); 4,2 (s, 1H); 5,3 - 5,7 (m, 3H)
7,2 - 7,6 (m, 5H)

6- β -D-(1-Methylcarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido-7-penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Beispiels 2 und Methylsemicarbazid in Dimethylformamid.

NMR (ppm): 1,35 - 1,65 (d, 6H); 2,9 (s, 3H); 4,15 (s, 1H);
5,2 - 5,7 (m, 3H); 7,1 - 7,6 (m, 5H)

6- β -D-(1-Hexylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-p-hydroxy-phenylacetamido-7-penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Beispiels 3 und 4-Hexylthiosemicarbazid in Dimethylformamid.

6- β -D-(1-Thiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-p-hydroxy-phenylacetamido-7-penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat, das in Beispiel 3 aufgeführt wurde und Thiosemicarbazid in absolutem Dimethylformamid.

NMR (ppm): 1,4 - 1,6 (d, 6H); 4,2 (s, 1H); 5,3 - 5,65 (m, 4H);
7,2 - 7,6 (AB, 4H)

6- β -D-(1-Dimethylcarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-cyclohexadien-1-ylacetamido-7-penicillansäure-Natriumsalz

ausgehend von Epicillin wird das Isocyanat gewonnen und dieses in

Methylenchlorid als Trimethylsilylester mit 4-Dimethylsemicarbazid umgesetzt. Aufarbeitung analog Beispiel 2.

NMR (ppm): 1,35 - 1,6 (d, 6H); 2,7 (m, 4H), 2,9 - 3,1 (d, 6H);
4,2 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 5,4 - 5,7 (m, 4H), 5,9 (1H)

6- \bar{D} - α -(1-t-Butylthiocarbamoyl-semicarbazido-4-yl)-thien-2-yl-acetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

ausgehend von dem Isocyanat des 2-Thienylacetamido-penicillansäuretrimethylsilylestern mit 4-t-Butylthiosemicarbazid in Methylenchlorid analog Beispiel 3.

6- \bar{D} - α -(1-Cyclohexylmethylen-semicarbazido-4-yl)-cyclohexadien-1-yl-acetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Epicillins und 4-Cyclohexylmethylensemicarbazid.

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-carbonyl-tetrahydropyrimidino)-semicarbazido-4-yl}-p-hydroxyphenyl-acetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Beispiels 3 (ausgehend von Amoxycillin) und 2-Oxo-tetrahydropyridimin-1-yl-carbohydrazid.

6- \bar{D} - α -{1-(1-Carbonyl-morpholino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

aus dem Isocyanat des Beispiels 2 und Morpholinyl-1-carbohydrazid.

6- \bar{D} - α -{1-(5-Oxo-2-carbonylpyrazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

ausgehend von 5-Oxo-pyrazolidin-2-yl-carbohydrazid analog Beispiel 2.

NMR (ppm): 1,4 - 1,6 (d, 6H); 2,7 (t, 2H); 4,3 - 4,0 (s, t, zusammen 3H); 5,3 - 5,6 (m, 3H); 7,2 - 7,5 (m, 5H).

- 30 -

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-thiocarbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

mit 2-Oxo-imidazolin-1-yl-thiocarbohydrazid analog Beispiel 2 in Dimethylformamid.

NMR (ppm): 1,3 - 1,7 (d, 6H); 4,1 - 3,4 (m, 4H); 4,2 (s, 1H)
5,35 - 5,55 (m, 3H); 7,2 - 7,4 (m, 5H)

6- \bar{D} - α -{1-(2-Thioxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-p-hydroxyphenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

Analog Beispiel 3 mit 2-Thioxo-imidazolidin-1-yl-carbohydrazid in Dimethylformamid.

6- \bar{D} - α -{1-(3-Methylsulfonyl-2-oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

Analog Beispiel 2 mit 1-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl-carbohydrazid in Dimethylformamid.

6- \bar{D} - α -(1-Allophanoyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Natriumsalz

Analog Beispiel 2 mit 1-Aminobiuret in Dimethylformamid.

Beispiel 4

6- \bar{D} - α -(1-Cyclohexyl-semicarbazido-4-yl)-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäure-Kaliumsalz

1,95 g 6- \bar{D} - α -Isocyanato-phenylacetamido $\bar{7}$ -penicillansäurephenacylster (3,3 mMol) werden in 50 ml absolut m Methylenchlorid bei 0°C 4 Stunden mit 520 mg 4-Cyclohexylsemicarbazid (3,3 mMol) unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird anschließend im Vakuum eingeengt und das rohe Fstprodukt in 5 ml absolut m Dimethylformamid aufgenommen. In diese Lösung gibt man 490 mg (3,3 mMol)

Kaliumthiophenolat, g löst in 3 ml Dimethylformamid. Man rührt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur und gibt dann 50 ml Aceton zu. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Zur Reinigung kann man aus Methanol mit Äther umfällen. Ausbeute: 670 mg

Ein reineres Produkt erhält man, wenn man den Phenacylester vor der Spaltung über eine Silicagelsäule chromatographiert (Methyl n-chlorid/Methanol 13:1).

Analog wie im Beispiel 4 wurde über den Phenacylester hergestellt:

6- \bar{D} - α -{1-(2-Oxo-1-carbonylimidazolidino)-semicarbazido-4-yl}-phenylacetamido/-penicillansäure-Kaliumsalz

mit 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-carbohydrazid.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Anwendungsformen:

Beispiel I

Unter Verwendung eines in den vorstehenden Beispielen hergestellten Penicillins als Wirkstoff werden auf übliche Weise Kapseln der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Wirkstoff	150 - 500 mg
Kaliumbicarbonat	100 - 300 mg
Magnesiumstearat	2 - 10 mg
Laktose	q.s. für 1 Kapsel

Die Kapseln eignen sich zur oralen Verabfolgung.

Der Wirkstoff wird mit den übrigen Bestandteilen unter einer Stickstoffatmosphäre unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innig vermischt und anschließend in Kapseln abgefüllt.

Beispiel II

Unter Verwendung eines in den vorstehenden Beispielen hergestellten Natriumsalzes eines Penicillins als Wirkstoff werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Wirkstoff	250 mg
mikrokristalline Cellulose	57 mg
Polyvinylpyrrolidon	10 mg
Magnesiumstearat	<u>3 mg</u>
	320 mg

Die Tabletten eignen sich zur oralen Verabfolgung.

Herstellung:

Die einzelnen Tablettenbestandteile werden intensiv gemischt und entweder auf einer geeigneten Tablettiermaschine brikettiert oder auf einem Walzenstuhl komprimiert. Nach Zerkleinerung und Siebung durch 1,5 mm Maschenweite wird das Granulat zu Tabletten verpreßt.

Tablettenbeschreibung:

rund, 10 mm Ø, bikonvex.

Die Tabletten werden mit einem speichelresistenten Lack, der jedoch im Magen rasch freigibt, in möglichst wasserfreiem Milieu überzogen.

Beispiel III

Unter Verwendung eines in den vorstehenden Beispielen hergestellten Penicillins werden auf übliche Weise Injektionspulver hergestellt. Hierzu werden 100 bis 2 000 mg des sterilen Natriumsalzes der betreffenden Verbindung unter aseptischen Bedingungen und unter Stickstoff in ein für Injektionspräparate geeignetes Fläschchen gefüllt.

Das Fläschchen wird mit einer Gummidichtung verschlossen, die mit einem Aluminium-Dichtungsring festgehalten wird, so daß ein Gasaustausch bzw. das Eindringen von Mikroorganismen ausgeschlossen sind. Zur Verwendung löst man das Pulver in einer geeigneten Menge sterilem, pyrogenfreiem Wasser.

Beispiel IV

Aus den in den vorstehenden Beispielen hergestellten Natriumsalzen von Penicillinen werden Sirupe der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

- 24 -
34 -

2602422

Wirkstoff	1,5	- 6	g
Natrium-carboxymethylcellulose	0,06	- 0,600	g
Natriumsaccharinat	0,1	- 1	g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,06		g
Erdbeeraroma	0,1	- 5	g
Amaranth	0,010	-	g
Rohrzucker	30		g
Wasser bis zu	60		ml

Die Sirupe eignen sich zur oralen Verabfolgung.